

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年3月15日 (2012.3.15)

【公表番号】特表2011-514314(P2011-514314A)

【公表日】平成23年5月6日 (2011.5.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-018

【出願番号】特願2010-544733(P2010-544733)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 0 1 K 67/027 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 31/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/563 (2006.01)

G 0 1 N 33/531 (2006.01)

G 0 1 N 33/569 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

A 0 1 K 67/027

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 K 37/24

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 31/08

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 29/00

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/563

G 0 1 N 33/531 A

G 0 1 N 33/569 H

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月30日 (2012.1.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2011514314000001.app

【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) B X h V H 1 (S E Q I D N o . 1)、B X h V H 2 (S E Q I D N o . 2)、B X h V H 3 (S E Q I D N o . 3)、B X h V H 4 (S E Q I D N o . 4)、B X h V H 5 (S E Q I D N o . 5)、又は H u V H W O v (S E Q I D N o . 6) から選択される配列を含む可変重鎖、及び / 又は、
b) B X h V L 1 (S E Q I D N o . 7)、B X h V L 2 (S E Q I D N o . 8)、B X h V L 3 (S E Q I D N o . 9)、B X h V L 4 (S E Q I D N o . 1 0)、B X h V L 5 (S E Q I D N o . 1 1)、B X h V L 6 (S E Q I D N o . 1 2)、B X h V L 7 (S E Q I D N o . 1 3)、B X h V L 8 (S E Q I D N o . 1 4) から選択される配列を含む可変軽鎖、
を含む抗 T r k A 抗体、又は T r k A に結合することができる前記抗体の誘導体であって、少なくとも 1 つの鎖 (関連 C D R 領域を除く) の可変領域の全フレームワーク領域について測定した場合に、少なくとも 8 5 % のヒト化度を有する前記抗体、又は前記誘導体。

【請求項 2】

請求項 1 において、前記抗体が以下の軽鎖及び重鎖の組み合わせのいずれかを含む前記抗体、又は前記誘導体：

B X h V H 1 V L 1、B X h V H 1 V L 2、B X h V H 1 V L 3、B X h V H 1 V L 4、
 B X h V H 1 V L 5、B X h V H 1 V L 6、B X h V H 1 V L 7、B X h V H 1 V L 8、
 B X h V H 2 V L 1、B X h V H 2 V L 2、B X h V H 2 V L 3、B X h V H 2 V L 4、
 B X h V H 2 V L 5、B X h V H 2 V L 6、B X h V H 2 V L 7、B X h V H 2 V L 8、
 B X h V H 3 V L 1、B X h V H 3 V L 2、B X h V H 3 V L 3、B X h V H 3 V L 4、
 B X h V H 3 V L 5、B X h V H 3 V L 6、B X h V H 3 V L 7、B X h V H 3 V L 8、
 B X h V H 4 V L 1、B X h V H 4 V L 2、B X h V H 4 V L 3、B X h V H 4 V L 4、
 B X h V H 4 V L 5、B X h V H 4 V L 6、B X h V H 4 V L 7、B X h V H 4 V L 8、
 B X h V H 5 V L 1、B X h V H 5 V L 2、B X h V H 5 V L 3、B X h V H 5 V L 4、
 B X h V H 5 V L 5、B X h V H 5 V L 6、B X h V H 5 V L 7、B X h V H 5 V L 8 又は
H u V H W O v / H u V L W O ((S E Q I D N o . 6) / (S E Q I D N o . 1 8))。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 において、前記抗体が以下の軽鎖及び重鎖の組み合わせのいずれかを含む前記抗体、又は前記誘導体：

B X h V H 3 V L 3、B X h V H 5 V L 1、又は B X h V H 5 V L 3。

【請求項 4】

前記請求項のいずれか一項において、前記 C D R 領域、又は前記 C D R 領域当たり 2 以下のアミノ酸変化を有するそれらの変異体、から選択される 1 以上の C D R 領域を含む抗体又は誘導体。

【請求項 5】

前記請求項のいずれか 1 項において、6 個の C D R 領域を含む抗体又は誘導体。

【請求項 6】

前記請求項のいずれか 1 項において、前記 C D R 領域以外の配列及びそれらの配列と少なくとも 75 % の配列相同性を有するそれらの変異体から選択される複数のフレームワーク領域を有する抗体又は誘導体。

【請求項 7】

請求項 6 において、前記配列相同性が少なくとも 85 % である抗体又は誘導体。

【請求項 8】

請求項 6 において、前記配列相同性が少なくとも 95 % である抗体又は誘導体。

【請求項 9】

請求項 6 において、前記変異体における、前記フレームワーク領域に存在するマウス残基の割合が、前記 C D R 領域以外の領域よりも高くない抗体又は誘導体。

【請求項 10】

前記請求項のいずれか 1 項において、T r k A に対して T r k B よりも高い親和性で結合する抗体又は誘導体。

【請求項 11】

前記請求項のいずれか 1 項において、T r k A 受容体への N G F の結合を阻害又は減少させることができる抗体又は誘導体。

【請求項 12】

前記請求項のいずれか 1 項において、T r k A 受容体への N G F の結合によって誘起され得る 1 以上の生物学的活性を阻害又は減少させることができる抗体又は誘導体。

【請求項 13】

前記請求項のいずれか 1 項において、非齧歯動物に由来する定常領域を含む抗体又は誘導体。

【請求項 14】

前記請求項のいずれか 1 項において、ヒト定常領域又はヒト定常領域と少なくとも 75 % の配列相同性を有する定常領域を含む抗体又はその誘導体。

【請求項 15】

前記請求項のいずれか 1 項において、ヒト I g G 定常領域又はヒト I g G 定常領域と少なくとも 75 % の配列相同性を有する定常領域を含む抗体又はその誘導体。

【請求項 16】

a) 重鎖における A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E G L H N H Y T Q K S L S L S P G K のアミノ酸配列、又は、前記アミノ酸配列と少なくとも 75 % の配列相同性を有するアミノ酸配列、及び / 又は

b) 軽鎖における R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C のアミノ酸配列、又は、前記アミノ酸配列と少なくとも 75 % の配列相同性を有するアミノ酸配列、を定常領域として含む抗体又はその誘導体。

【請求項 17】

前記請求項 16 において、重鎖における前記アミノ酸配列の 180 番目の N が、A に変異しているアミノ酸配列を定常領域として含む抗体又はその誘導体。

【請求項 18】

前記請求項のいずれか 1 項において、以下の 1 以上を防止又は減少させるヒト免疫グロブリン定常領域に対して 1 以上のアミノ酸変化を有する定常領域を含む誘導体。

- a) 補体系の活性化
- b) 補体媒介性溶菌
- c) T細胞の活性化
- d) Fc受容体への結合

【請求項 19】

前記請求項のいずれか1項において、TrkA-IgG結合検定において0.1を超えるOD450/630nm値を有する抗体又は誘導体。

【請求項 20】

前記請求項のいずれか1項において、FACS検定においてTF1細胞のFACS染色を1倍を超えて増加させる抗体又は誘導体。

【請求項 21】

前記請求項のいずれか1項において、TrkA-IgGへの結合について 4.18×10^{-8} M未満の K_D 値を有する抗体又は誘導体。

【請求項 22】

前記請求項のいずれか1項において、少なくとも1つの鎖（関連CDR領域を除く）の可変領域の全フレームワーク領域について測定した場合に、少なくとも90%のヒト化度を有する抗体又は誘導体。

【請求項 23】

前記請求項のいずれか1項において、少なくとも1つの鎖（関連CDR領域を除く）の可変領域の全フレームワーク領域について測定した場合に、少なくとも95%のヒト化度を有する抗体又は誘導体。

【請求項 24】

請求項1、22、23のいずれか1項において、軽鎖及び重鎖の両方のフレームワーク領域について少なくとも前記ヒト化度を有する抗体又は誘導体。

【請求項 25】

以下のいずれかである、前記請求項のいずれか1項に記載の抗体の誘導体。

- a) 前記抗体のフラグメント
- b) フラグメント多量体
- c) 前記抗体、フラグメント又はフラグメント多量体と他の部位との融合産物
- d) 前記抗体、フラグメント、フラグメント多量体又は融合産物と少なくとも75%の配列相同性を有する、前記抗体フラグメント、フラグメント多量体又は融合産物の変異体。

【請求項 26】

請求項25において、前記誘導体が融合産物であり、前記他の部位が、診断物質、治療物質、標識物質、産物の半衰期を増加させる物質及び/又はヒト宿主における前記誘導体の免疫原性を減少させる物質である誘導体。

【請求項 27】

請求項26において、前記治療物質が細胞毒である誘導体。

【請求項 28】

前記請求項のいずれか1項において、PEG化されている抗体又は誘導体。

【請求項 29】

前記請求項のいずれか1項において、固定されている抗体又は誘導体。

【請求項 30】

請求項1～29のいずれか1項において、医学に使用される抗体又は誘導体。

【請求項 31】

請求項1～29のいずれか1項において、痛みの治療に使用される抗体又は誘導体。

【請求項 32】

請求項1～29のいずれか1項において、慢性の痛みの治療に使用される抗体又は誘導体。

【請求項 33】

請求項1～29のいずれか1項において、急性の痛みの治療に使用される抗体又は誘導

体。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項において、脾臓炎、腎石、子宮内膜症、I B D、クローン病、術後癒着、胆嚢結石症、頭痛、月経困難症、筋骨格痛、捻挫、内臓痛、卵巣嚢腫、前立腺炎、膀胱炎、間質性膀胱炎、術後痛、片頭痛、三叉神経痛、火傷及びノ又は創傷の痛み、損傷に関連する痛み、神経性疼痛、筋骨格疾患に関連する痛み、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲の病理、腫瘍による痛み、骨転移の痛み、H I V 感染の 1 以上に関連する痛みの治療に使用される抗体又は誘導体。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項において、癌、神経障害、アルツハイマー病、糖尿病、ウイルス性障害、H I V 媒介性障害、ハンセン病、又は炎症性障害の治療に使用される抗体又は誘導体。

【請求項 3 6】

請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項において、前記治療が A D C C を含む抗体又は誘導体。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体と、医療における同時、連続又は協調投与のための鎮痛剤と、を組合せたことを特徴とする、痛みの治療に使用される医薬組成物。

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体と、医療における同時、連続又は協調投与のための N G F と、を組合せたことを特徴とする、痛みの治療に使用される医薬組成物。

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体と、医療における同時、連続又は協調投与のための抗 T r k A 抗体又はその誘導体と、を組合せたことを特徴とする、痛みの治療に使用される医薬組成物。

【請求項 4 0】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその誘導体と、製薬学的に許容し得る担体又は賦形剤と、を含むことを特徴とする、痛みの治療に使用される医薬組成物。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体と、別の薬学的活性物質と、を含むことを特徴とする、痛みの治療に使用される医薬組成物。

【請求項 4 2】

請求項 4 1 において、前記別の物質が以下の 1 以上である医薬組成物。

- a) 鎮痛薬
- b) 別の抗 T r k A 抗体又はその誘導体
- c) N G F
- d) 抗癌剤

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項において、診断又は予後に使用される抗体又は誘導体。

【請求項 4 4】

T r k A の異常発現又は T r k A が関連する異常活性が関与する症状の診断又は予後に使用するための抗体又はその誘導体。

【請求項 4 5】

請求項 3 1 ~ 3 5 に記載の疾患又は障害の診断又は予後に使用するための抗体又はその誘導体。

【請求項 4 6】

生体試料を得、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体を前記生体試料に加えることを含む、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体の結合の測

定方法。

【請求項 4 7】

請求項 4 6 において、前記抗体又は誘導体の結合結果を陽性又は陰性対照試料と比較することをさらに含む方法。

【請求項 4 8】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体の可変軽鎖を含むポリペプチド。

【請求項 4 9】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体の可変重鎖を含むポリペプチド。

【請求項 5 0】

請求項 4 8 又は 4 9 において、1 以上のヒト定常領域を含むポリペプチド。

【請求項 5 1】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその誘導体又は請求項 4 8 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 5 3】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその誘導体又は請求項 4 8 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを発現する発現系又はそのような発現を行うように誘発することができる発現系。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又はその誘導体又は請求項 4 8 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを発現する非ヒト遺伝子組換え哺乳動物又はそのような発現を行うように誘発することができる非ヒト遺伝子組換え哺乳動物。

【請求項 5 5】

請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体又は誘導体と、被投与者による鎮痛剤としての使用を指示する説明書と、を含むキット。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 a

【補正方法】変更

【補正の内容】

配列アライメント

下線：CDR (欧州特許第1181318号)

重鎖

nvHEP
EVKLMSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWARQPEKRLWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLKSSEDALYYCARGAMYGNDFYPMDYWGQQTSTVTVSS
(SEQ ID No. 15)
3-23*01
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGGGTYIADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAK.....
(SEQ ID No. 19)
JH4
.....YFDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 20)
BxhVH1
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWVRQAPGKGLEWVSYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAKAGAMYGNDFYPMDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 1)
BxhVH2
EVKLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWVRQTPGKGLEWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAKAGAMYGNDFYPMDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 2)
BxhVH3
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWVRQTPGKRLWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAKAGAMYGNDFYPMDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 3)
BxhVH4
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWVRQAPGKRLWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARGAMYGNDFYPMDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 4)
BxhVH5
EVKLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWVRQTPGKRLWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARGAMYGNDFYPMDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 5)
HuVHWO
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWARQAPGKGLEWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDSAVYYCARGAMFGNDFEPPMDRWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 17)
HuVHWOv
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTYMTSWARQAPGKGLEWVAYISKGGGTYYPDVTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDSAVYYCARGAMYGNDFYPMDYWGQGTTLVTVSS
(SEQ ID No. 6)

【補正対象項目名】図 1 b
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【図 1 b】

軽鎖

mVLEP
 DIVLQSPAIMSASLGEITLTCASSSVS^{YMH}-WYQOKSGTSPKLLIT^{TTSNLASGVPSRFS}SGSGT^{FYSLT}ISSVEA^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 16)
 L6*01
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLA^{WYQOKPGQAPRLIYT}ASN^{RATGIPARFSGSGGTDFTLT}ISSLEPE^{DAFY}YCHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 21)
 JK1
WTFGQGT^{KVEIK}
 (SEQ ID No. 22)
 BxhVL1
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQAPRLIYT^{TSNLASGIPARFSGSGGTDFTLT}ISSLEPE^{DAFY}YCHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 7)
 BxhVL2
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTDFTLT}ISSLEPE^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 8)
 BxhVL3
 QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTFYTLT}ISSLEPE^{DAFY}YCHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 9)
 BxhVL4
 QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTDFTLT}ISSLEPE^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 10)
 BxhVL5
 QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTDYTLT}ISSLEPE^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 11)
 BxhVL6
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTFYTLT}ISSLEPE^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 12)
 BxhVL7
 QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTFYTLT}ISSLEPE^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 13)
 BxhVL8
 QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVS^{YMH}-WYQOKSGTSPRLIYT^{TSNLASGIPSRFSGSGGTFYTLT}ISSLEPE^{DAADY}CHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKLEIK}
 (SEQ ID No. 14)
 HuVLWO
 DIVLTQSPSSLSASVGDRTITCSASSSVS^{YMH}-WYQOKPGQAPKLLIYT^{TSNLASGVPSRFS}SGSGGTDYTLT^{ISSLPEDVAT}YCHQWSSYP^{WTF}GGG^{TKVEIK}
 (SEQ ID No. 18)

【手続補正 5】
 【補正対象書類名】図面
 【補正対象項目名】図 8
 【補正方法】変更
 【補正の内容】

【図 8】

